

통증 관련 蜂毒 연구에 대한 考察

尹炯錫 · 金容奭 · 李栽東

ABSTRACT

Study on Bee venom and Pain

Hyoung-Seok Yun · Young-Suk Kim · Jae-Dong Lee

Department of Oriental Medicine Graduate school KyoungHee University, Seoul, Korea

(Directed by Professor Jae-Dong LEE, O.M.D., Ph.D.)

In order to study Bee venom and Pain, We searched Journals and Internet.

The results were as follows:

1. The domestic papers were total 13. 4 papers were published at The journal of Korean acupuncture & moxibustion society, 3 papers were published at The journal of Korean oriental medical society, Each The journal of KyoungHee University Oriental Medicine and The journal of Korean sports oriental medical society published 1 papers and Unpublished desertations were 3. The clinical studies were 4 and the experimental studies were 9.
2. The domestic clinical studies reported that Bee venom Herbal Acupuncture therapy was effective on HIVD, Subacute arthritis of Knee Joint and Sequale of sprain. In the domestic experimental studies, 5 were related to analgesic effect of Bee vnom and 4 were related to mechanism of analgesia.

3. The journals searched by PubMed were total 18. 5 papers were published at Pain, Each 2 papers were published at Neurosci Lett. and Br J Pharmacol, and Each Eur J Pain, J Rheumatol, Brain Res, Neuroscience, Nature and Toxicol et al published 1 paper.

4. In the journals searched by PubMed, Only the experimental studies were existed. 8 papers used Bee Venom as pain induction substance and 1 paper was related to analgesic effects of Bee venom.

5. 15 webpage were searched by internet related to Bee Venom and pain. 11 were the introduction related to arthritis, 1 was the advertisement, 1 was the patient's experience, 1 was the case report on RA, 1 was review article.

緒 論

蜂毒藥鍼(Bee venom Herbal acupuncture)이란 꿀벌의 독낭에 들어있는 봉독을 추출, 가공하여 질병과 유관한 부위 및 혈위에 주입함으로써 刺針 효과와 蜂毒의 생화학적 특이물질이 인체에 미치는 약리작용을 동시에 이용한 新針療法의 일종으로 2000년전부터 민간요법의 하나로 각종 동통 질환에 응용¹⁾ 되어 왔다.

국내에서는 이미 20여편 이상의 蜂毒관련 논문이 나와 있으며, 외국에서도 미국, 중국, 러시아, 북유럽 등 여러 국가에서 蜂毒에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다.

PubMed는 미국 국립의학도서관(NLM, National Library of Medicine)에서 1997年

6月부터 Medline Database²⁾를 무료로 이용할 수 있도록 만든 site이며 의학관련 가장 최신의 서지 정보를 검색해 볼 수 있는 의학분야 최고의 database로 출판사 site와 연결되어 Full Text(출판사 Free Title에 한함)등 다양한 정보도 함께 이용할 수 있다.

이에 본 논문에서는 PubMed와 Internet 검색엔진에서 bee venom(bee venom therapy apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting therapy)와 pain(analgesia)로 검색한 내용과, 국내 蜂毒과 동통에 관한 논문을 분석을 함으로써 통증과 관련하여 蜂毒에 대한 연구 동향을 파악하고 앞으로의 방향성을 모색하여 향후 蜂毒藥鍼의 연구에 보탬이 되고자 한다.

本 論

1. 국내 통증 관련 蜂毒 논문

NO: 1

TI

봉침독요법이 항염, 진통 및 해열에 미치는 효능에 관한 실험적 연구³⁾

AB

봉침독요법의 진통, 소염, 해열효과 및 치사량을 알아보기 위하여 생쥐와 흰쥐에 실험을 시행하였다.

실험군은 각각 대조군, Aspirin투여군, 방풍수침군, 봉침자침군 및 봉독주입군의 5군으로 나누어 비교 분석하였다.

그 결과 진통효과는 봉독주입군에서 가장 우수한 효과를 나타내었고, 소염효과는 Aspirin투여군에서는 현저한 효과가, 방풍수침군, 봉독자침군, 봉독주입군에서는 유의성 있는 결과가 나타났다.

해열효과에서는 각군 모두 현저한 유의성이 있었는데, 봉침자침군은 19시간 경과후에도 유의성을 나타내었다. 생쥐에 대한 봉독의 LD50은 $2.0 \times 10^{-2} \text{g/kg}$ 내외임을 알수 있었다.

NO: 2

TI

중완 및 족삼리의 봉독요법이 진통효과에 미치는 영향¹²⁾

AB

중완과 족삼리에 봉독을 주입하여 자침혈위와 주입량의 변화에 따른 진통작용을 알아보고자 생쥐 복강내 초산주입을 통해 통증을 유발시켜 실험을 시행하였다.

중완 및 족삼리 봉독주입군 모두에서 유의성 있는 진통효과가 나타났으며, 두 혈위에서 0.05ml/mouse, 0.1ml/mouse 모두 유의성있는 진통효과가 나타났다.

중완 식염수주입군에서 10분 경과시에만 진통효과를 보인데 비해서 봉독주입군은 두 혈위모두 30분 경과시 까지도 진통효과를 나타내었다.

NO: 3

TI

봉독약침요법의 항염, 진통작용에 미치는 효능에 관한 실험적 연구⁴⁾

AB

봉독약침요법이 항염 진통작용에 미치는 효능에 관한 실험적 연구에서 진통실험을 위하여 Whittle의 초산법을 기준으로 측정 한 결과 봉독약침이 우수한 진통효과가 있음이 인정되었으며 carrageenin 부종에 1시간 경과후부터 소염작용이 있음이 입증되었다. Complete Adjuvant 부종에서는 소염작용이 인정되지 않았다.

NO: 4

TI

봉독(Apitoxin)이 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향⁷⁾

AB

봉독이 흰쥐의 Adjuvant관절염에 미치는 영향을 알아보기 위한 실험에서 흰쥐에 Freun's complete adjuvant 액을 피하주사하여 관절염을 유발시키면서, apitoxin을 피하주사하여 부종률, 진통효과 및 소염작용을 측정된 결과 봉독치료군에서 부종률이 억제되었고, WBC 및 혈청 cholinest rase의 활성도가 감소되었으며, 동통역치는 증가하였다. 따라서 봉독요법의 소염, 진통 효과는 비증, 역절풍 및 통풍 등에 응용할 수 있을 것으로 사료된다.

NO: 5

TI

흰쥐에서 합곡혈 봉독약침자극에 의한 개구반사의 반응⁶⁾

AB

침진통 작용에 있어서 봉독약침요법의 효과를 관찰하기 위하여 흰쥐의 악이복근 근전도 반응을 통증의 지표로 인체의 합곡(LI4)에 상응하는 부위에 봉독을 피하주입하여 실험한 결과 동측 및 대측에서의 악이복근 근전도에 대한 봉독약침자극의 진통효과가 생리식염수를 주입한 대조군에 비해 유의한 진통효과를 나타내었으며, 동측과 대측의 차이는 인정되지 않았다.

NO: 6

TI

Extrusion type의 요추 추간판탈출증 환자의 봉독요법을 병행한 한의학적 치료의 임상보고⁸⁾

AB

1998년 7월부터 1999년 3월까지 원광대학교 군포병원 침구과에 입원하여 요통 및 하지방산통의 임상소견을 보이고, MRI상 extrusion type으로 확진 받은 12명의 요추 추간판탈출증 환자를 대상으로 봉독요법을 병행한 한의학적 치료율을 비교 연구한 결과 통증이 50%이상 감소한 봉독의 횃수 분포는 4-6회가 7례로 58.3%로 나타났으며, 입원기간 동안의 치료율은 Excellent 1례(8.3%), Good 6례(50%)로 나타났으며 Fair는 3례(25%)로 유효율 83.3%로 나타났다.

Follow up 치료율을 살펴본 결과 Excellent 4례(50%), Good 2례(25%), Fair 2례(25%)로 Poor는 한 건도 없이 나타나 외래에서의 Follow up 치료율도 유의성이 높았고, 입원기간도 일반 요통환자 수준으로 줄일 수 있었다.

NO: 7

TI

슬관절염에 대한 봉독약침의 임상적 고찰¹⁰⁾

AB

1998년 10월 1일부터 1999년 5월 30일까지 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 침구과에 내원하여 슬관절통의 임상소견을 보이고 이학적검사, 단순방사선검사상에 슬관절염으로 진단되어 치료한 60명의 환자를 대상으로 하여 침치료군과 봉독약침치료군으로 나누어 치료효과를 비교 연구한 결과 임상적 치료성적이 양호한 변화이상으로 나타난 경우가 침치료군에서 55.0%인데 비해 봉독약침치료군에서는 82.5%로 나타났다.

이환기간별 효과는 급성기, 아급성기, 만성기 모두에서 봉독약침치료군이 침치료군에 비하여 우수한 치료효과를 보였으며 특히 아급성기에서는 유의성 있는 차이를 나타냈다. 단순방사선검사상 나타난 정도에서 중도, 중등도, 경도 모두에서 봉독약침치료군이 우수한 치료효과를 보였으며 특히 중등도에서 유의성있는 차이를 나타냈다.

단순 방사선검사상 나타난 특징적 소견중 osteophyte, effusion 등이 보이는 경우에는 봉독약침치료군이 더 우수한 치료효과를 나타냈다.

봉독약침치료군에서 슬관절부 양측의 전면과 후면 적외선 측정 상에서 좌우 슬관절 부위 온도차이인 ΔT 를 비교한 결과 슬관절부 전면 및 후면의 ΔT 에서 치료전에 비해 치료후가 유의성있는 감소를 나타내었다.

봉독약침치료군 40례중 적외선 체열측정

시 동심원상의 구조가 깨진 비정상인 경우가 28례였으며 치료후에는 15례에서 다시 정상 범주로 호전되어 53.5%의 호전률을 보였으며 봉독약침치료군의 슬관절 전면 적외선 체열 측정 상 치료전 비정상 범주에 있던 환자의 89.5%에서 '양호' 이상의 치료효과를 나타내었다.

NO: 8

TI

우슬 및 봉독약침이 생쥐의 LPS유발관절염의 세포성면역반응에 미치는 영향⁹⁾

AB

우슬 및 봉독약침자극이 류마티스관절염에서 세포성 면역반응에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 생쥐에 LPS처치 2일후부터 2일 간격으로 양릉천혈에 우슬 및 봉독약침을 매회 100 μ l씩 총 6회 자극한 후 보조 T림프구, 세포독성 T림프구, 대식세포, NK세포, ICAM-1, VCAM-1, IL-1 β 및 IL-2R에 대한 세포성 면역반응의 변화를 관찰한 결과 혈액내 백혈구수, 율활관절막 내로의 섬유모세포 및 백혈구의 이주와 섬유화 정도, 온영덩임과절내의 보조 T림프구 및 세포독성 T림프구 분포, 온영덩임과절 및 관절활액막내의 대식세포 분포와 NK세포, ICAM-1, VCAM-1, IL-1 β , IL2R의 분포 모두에서 대조군에 비해 유의한 감소를 보였으며 봉독약침자극군에서 더욱 감소하는 경향을 보였다.

NO: 9

TI

요추간판탈출증 환자 22례에 대한 봉독약침 치료의 요통평가지수를 이용한 임상보고¹¹⁾

AB

1999년 1월 1일부터 1999년 6월 30일까지 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 침구과에 내원하여 요각통의 임상소견을 보이고 요추부 MRI상 요추간판탈출증으로 진단되어 치료받은 22명의 환자를 대상으로 하여 봉독약침치료전과 치료후에 통증양상, 기능장애, 임상징후등을 점수화하여 평가한 결과 봉독요법치료 전후로 요통에 대한 통증점수, 기능장애 점수, 임상징후 점수를 평가한 결과 88점 만점에 치료전 43.77±14.39점에서 치료후에는 84.5±3.97점을 나타내었으며 개선지수는 0.43±0.15였다.

특히 임상징후 검사중 감각이상은 개선지수 0.7±0.45로 가장 높은 개선을 보였다. 추간판 탈출 정도에 따른 봉독요법치료 점수를 평가한 결과 bulging disc에 비해 오히려 protruded disc나 extruded disc에서 의미 있게 높은 개선지수를 보였다. 요통에 대한 봉독약침치료후의 환자 만족도는 치료후 15례(68.2%)에서 우수(Excellent), 7례(31.8%)에서 양호(Good)한 상태를 보였다.

NO: 10

TI

염좌 후유증에 대한 봉독요법의 임상 응용⁵⁾

AB

염좌의 치료를 위한 봉독요법을 고찰한 결과 염좌의 치료는 봉독요법의 소통기혈, 활혈화어 하는 국소적 자극효과를 이용한 것으로 아시혈 요법과 근위취혈의 방법이 다용된다. 봉독요법은 강자극에 해당되므로 침, 부항, 약침 요법등으로 치료가 잘 되지 않는 경우나 만성 염좌 후유증에 적용한다. 봉독의 주입량은 소량으로 시작하여 점차 증량한다. 봉독의 주입에 의한 환자의 면역반응은 전신-지연형 반응이며 양성 반응으로 추정된다. 혈위의 선택은 조직의 손상 정도에 따라 1-4혈을 선정하여 시술한다. 정상적 회복을 위한 총 치료회수는 조직의 손상 정도나 발병일, 환자의 생활등에 따라 달라 질 수 있으나 일반적으로 5-20회의 시술로 좋은 결과를 얻을 수 있다.

NO: 11

TI

족삼리 봉독약침자극이 Formalin-induced Pain Behavior 및 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화에 미치는 영향¹³⁾

AB

봉독약침자극이 formalin-induced pain behavior와 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화에 미치는 영향을 관찰하고자 봉독

약침액을 0.0016mg/kg, 0.008mg/kg, 0.016mg/kg 및 0.08mg/kg의 농도로 족삼리(ST36), 둔부 및 배부임의혈에 약침자극한 후 formalin test와 Fos 면역조직염색법을 시행한 결과 족삼리(ST36) 봉독약침자극군의 formalin-induced pain behavior는 대조군에 비하여 농도의존적으로 억제되었으며, 봉독약침자극의 formalin-induced pain behavior에 대한 억제효과는 early phase보다 late phase에서 강하게 나타났다.

봉독약침자극의 formalin-induced pain behavior에 대한 억제효과는 족삼리(ST36), 둔부 및 배부약침자극군의 순으로 나타났다. L2 요척수내 Fos 양성반응 신경세포수는, saline-formalin 군의 NECK과 VENT에서 대조군에 비하여 유의하게 증가되었고, bee venom-formalin 군에서는 척수의 전령역에 걸쳐 대조군에 비하여 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

L3-5 요척수내 Fos 양성반응 신경세포수는, saline-formalin 군에서 척수 전령역에 걸쳐 대조군에 비하여 현격한 증가를 나타내었으며, bee venom-formalin 군에서도 VENT를 제외한 SDH, NP, NECK 영역에서 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으나, saline-formalin 군과 비교하였을 때에는 척수 전령역에 걸쳐 유의성 있게 감소하였다.

Formalin-induced pain behavior와 L3-5 요척수내 Fos 양성반응 신경세포수는 상호 비례관계를 나타내었다.

NO: 12

TI

봉독약침이 Writhing reflex 및 척수내 통증관련 신경세포의 활성화에 미치는 영향¹⁴⁾

AB

봉독약침의 진통효과를 검증하기 위하여 중완(CV12) 과 배부 임의혈에 봉독약침을 자극한 후 복강내에 acetic acid를 주입하여 복통을 유발시킨 생쥐의 writhing reflex의 변화를 측정하고 척수의 이차 신경세포내 c-fos변화를 관찰한 결과 중완봉독약침군과 임의혈봉독약침군에서 대조군에 비해 writhing reflex가 유의하게 감소하였으며 중완혈봉독약침군이 임의혈봉독약침군에 비해 유의한 감소를 나타내었다. 중완봉독약침에 대한 Fos면역염색성의 변화는 6번-9번째 흉수부위의 superficial dorsal horn(SDH), nucleus proprius(NP) 및 neck of dorsal horn(N)에서 유의하게 감소하였으며 Fos 발현 신경세포의 수적 변화는 6번-9번째 흉수부위의 NP, N 및 ventral gray(V)부위, 9-11번째 흉수부위의 SDH부위, 11-13번째 흉수부위의 SDH와 V부위에서 유의한 감소를 보였다. 중완봉독약침으로 나타나는 writhing reflex의 수와 Fos발현 신경세포수의 상관관계는 유의하였다.

NO: 13

TI

Jaw Opening Reflex 및 RT-PCR을 이용한 봉독의 진통효과¹⁵⁾

AB

봉독의 진통효과를 알아보기 위하여 tooth-pulp stimulation에 의해 유도된 JOR을 사용하여 관찰하고 그 기전을 알아보고자 통증에 관여하는 물질인 prostaglandins과 serotonin의 율속제한효소인 phospholipase와 TPH의 mRNA발현을 RT-PCR을 통하여 살펴본 결과 Tooth-pulp stimulation에 의해 유발된 악이복근근전도에 대한 봉독의 효과는 대조군에 비해 봉독처치군에서 주입즉시부터 50분후까지 그 효과가 유의하게 지속되었다.

RT-PCR을 이용한 phospholipase mRNA 발현에 대한 봉독의 효과는 봉독10 μ g/ml처리군에서 유의한 감소를 보였으며 RT-PCR을 이용한 TPH mRNA 발현에 대한 봉독의 효과는 봉독10 μ g/ml처리군에서 유의한 증가를 보였다.

2. PubMed에서 검색한 통증 관련 蜂毒 논문

NO: 1

TI

봉독을 피하주입한 마취된 쥐의 척수에서 c-Fos protein의 공간적, 시간적 표현²³⁾

AB

피하 봉독 주입에 의해 유발된 지속적인 동통(새로운 지속성 동통 모델)에 관여하는 중추신경계 요소를 연구하기 위해 마취된 쥐의 척수에서 신경원 활성화(neuronal activity)의 시간적, 공간적 패턴을 관찰하는 Fos 면역염색법(immunostaining)을 사용하였다.

발바닥에 봉독을 주입한 후, Fos-like immunoreactive(ir) neuron은 L1에서 S3의 rostrocaudal 부위에서만 보였으며 L4-5 분절에서 두드러진 분포를 보였다. L1-2, S1-3 분절에서, Fos-ir neuron은 회백질의 양쪽에 흩어져서 대칭적으로 분포되어 있었다. 그러나, L4-5분절에서는 laminae I-II의 중심부에 길게 분포했고, laminae V-VI에서는 덜 길게 분포했으며, 봉독을 주입한 쪽의 laminae VII-X에 약간 분포했다.

L4-5 분절의 척수전각에는 Fos-ir neuron이 존재하지 않았다. Fos단백은 봉독 주입 후 30분에 laminae I에 나타나기 시작했고, 1시간에 후각 전체에 증가하였으며, 2시간에 최고에 달했다. laminae I-II의 c-Fos는 봉독 주입후 4시간에 감소하기 시작하였고, 24시간만에 완전히 사라졌다. 그러나, lamina V-VI에서는 훨씬 느리게 감소하여 봉독 주입후 96시간까지 남아 있었다.

laminae III-IV에서는, Fos-ir neuron은 봉독 주입후 30분에 보이지 않았으나, 1시간에 나타나기 시작했고, 24시간까지 존재했다. 물핀계는 용량에 따라 척수후각의 표층과 심층에서 c-Fos의 표현을 억제하며, 심

층이 표층에 비해 물핀에 더 민감하다. 상기 결과는 척수후각의 표층과 심층에서의 지속적인 신경원 활성이 봉독에 의해 유발된 지속적 동통의 전달에 기초가되며 자발적인 동통, 통각과민, 이상통증의 생성 및 조절에 다른 역할을 할 것이라는 것을 제시했다.

NO: 2

TI

피내 melittin 주입으로 유발된 axon reflex의 컴퓨터 보조 적외선 체열진단적 연구²⁰⁾

AB

이 연구의 목적은 꿀벌독중 가장 기본적인 독소인 melittin이 인간의 동통연구에 있어서 동통유발 인자로 사용될 수 있는 지에 대해 조사해보는 것이다.

0.5ml saline에 5 μ g의 melittin을 전완의 수장면에 피내 주입하였다. 그 결과 나타나는 동통은 VAS(visual analogue scale)로 측정되었고, 피부 온도 변화는 컴퓨터 보조 적외선 체열진단에 의해 분석되었다. 피내 주입된 melittin은 순간적으로 심한 통증을 유발하고, 이어서 지속적인 피부 온도 상승을 유발한다. 피부 온도는 약 10분에 최고로 올라갔고 1시간동안 지속되었다. 10% lidocaine 젤의 국소적 도포에 의해 melittin으로 유발된 심한 통증은 억제되지 않았으나 최고온도와 온도 상승부위는 눈

에 띠게 억제 되었다. 결론적으로, 5 μ g의 melittin이 사람에게 통증을 유발하는데 충분했으며 10% lidocaine 젤이 어떠한 의미 있는 진통제의 효과 없이도 melittin으로 유발된 axon reflex를 특징적으로 감소시켰다.

NO: 3

TI

의식있는 쥐의 뒷발바닥 피하 봉독 주입에 따르는 기계적 자극, 열자극에 의한 원발성 통각과민: formalin test와 비교 연구¹⁹⁾

AB

병적 동통의 기초를 이루는 기전을 밝히기 위해, 자발적 지속성 동통과 조직손상 후 연장된 지속기간을 갖는 통각과민을 특징으로하는 동물 모델의 개발은 중요하고 필요하다.

이 보고에서 우리는 자발적 지속성 동통의 두가지 동물 모델(formalin test, 봉독 test)에서 의식있는 쥐의 뒷발바닥에 2가지 화학적 물질 주입 후 주사에 의해 손상된 부위에 기계적 자극, 온도 자극을 했을 때 통각 과민이 있는 지를 조사해 보았다.

봉독 주입 부위에서 지속적 외상 수용기의 반응(주사부위 움찔하기, 움직이기, 어루만지기)은 단면적이었고 1-2시간 지속되었으며, 그 이후 72-96시간동안 기계적 자극에 대한 역치와 열자극의 잠복기가 감소하는 금단 반응이 나타났다. 이와는 대조적

으로 자발통 관련 반응은 양면적이었고, 봉독 주입과 자발통의 반응 강도, 지속시간은 비슷했으나 formalin 주입부위는 그 이후 통각이 저하되거나 진통이 지속되었다.

피하 봉독 주입은 반대쪽 발바닥에도 뚜렷한 열 잠복기 감소를 나타냈으나 formalin은 그렇지 않았다. 피하 봉독 주입은 통각 과민이 나타나는 동안 발바닥 부위에 뚜렷한 부종과 홍반을 일으켰으나 formalin 주입부위는 명백하게 관찰되지 않았다. 반복적인 역치 이상의 기계적 자극, 열자극을 saline과 함께 또는 saline을 제거하고 발바닥에 가해봤으나 기계적 자극의 역치나 열 잠복기에 의미있는 영향을 미치지 못했으며 이는 기계적 자극이나 열자극에 대한 통각과민이 자극의 매개체나 자극의 양상과는 무관함을 보여주었다.

이상의 결과를 종합해 보면 formalin 주입과 비교해 볼 때 봉독 주입은 조직손상을 거의 주지 않고도 처치된 부위에는 기계적, 열자극에 대해 연장된 자발통과 원발성 통각과민을, 반대쪽에는 열자극에 대한 통각과민을 수반하는 현저한 염증반응을 일으키며 이는 봉독을 이용한 모델이 병적 동통의 기초를 이루는 신경원적 기전, 특히 자발통과 통각과민과의 관계를 연구하기 위한 어떤 화학적 자극제나 formalin보다 장점이 있음을 시사한다.

NO: 4

TI

봉독 시험: 새로운 지속성 동통 시험²¹⁾

AB

이 연구는 지속적 동통의 동물 모델로서 사용될 새로운 지속적 동통의 시험방법을 서술하고 있다. 첫째로, 쥐의 뒷발에 꿀벌독의 용량을 늘려가며 피하 주입함으로써 생기는 동통 반응과 부종을 정량화한다.

두 번째로 동통 반응에 대한 몰핀과 아스피린의 효과를 조사한다. 마지막으로 봉독과 formalin을 같이 주입했을 때의 반응을 검사한다. 봉독의 피하 주입은 국소적인 염증을 유발하고, 지속성 동통반응은 10분에서 1시간이상까지 지속되며, 현저한 부종은 3시간에서 48시간이상까지 지속된다. 봉독 용량의 증가는 동통 수치의 평균을 높이고 반응 지속시간을 증가시킨다. 부종의 지속시간은 동통 지속시간과 관계가 있는 것은 아니다. 진통은 몰핀과 아스피린에 의해서 유발되고, 이는 봉독 시험이 진통제 시험에 이용될 수 있음을 말해준다. 봉독과 formalin 동시 주입에 의해 유발된 동통반응은 formalin 단독으로 사용했을 때와 유사하나 좀더 짧은 억제 기간과 좀더 긴 지속시간을 갖는다. 상기 결과는 봉독 시험이 실험적 지속성 동통의 동물 모델로 유효함을 제시한다.

NO: 5

TI

봉독과 봉독 펩타이드간의 항염효과, 진통

효과, 아나필락시스 유발성, 급성 독성의 비교¹⁶⁾

AB

붕독 1.0-2.0 mg/kg 와 붕독 펩타이드 1.0-2.0mg/kg는 흰쥐에서 xylene으로 유발된 귀의 종창, 쥐의 뒷발바닥 피하에 1% carrageenin 주입으로 유발된 부종같은 몇몇 염증 과정을 억제했고, hot plate와 안티몬 주석산염으로 유발된 통증에 현저한 진통효과를 보여줬다.

붕독 펩타이드는 붕독 자체보다 더 뛰어난 효과를 보였다. 아나필락시스 유발성은 붕독 자체보다 붕독 펩타이드가 명백히 더 낮았다.

NO: 6

TI

척수 신경원적 변화가 피하 붕독 주입으로 유발된 연장된 지속성 외상(통증) 수용체 반응에 관여함¹⁹⁾

AB

조직 손상으로 유발된 지속적 동통의 신경생리학적 기전의 설명을 위해, 피하 붕독 주입이 척수 후각 외상수용 신경원의 반응과 마취된 고양이, 그렇지 않은 고양이의 행동 반응에 각각 미치는 영향을 조사해 보았다. 피하 붕독 주입과 formalin 주입이 신경원 반응에 미치는 효과를 비교하기 위해 세포외적인 single-unit recording

technique을 이용한 병렬 비교 연구가 실시되었다. 말초 피부 수용체 부위에 대한 피하 붕독주입군은 1시간 이상동안 WDR 신경원의 연장된 지속성 단면적 spike response를 증가시켰으나, 같은 용량의 다른 매개체 주입은 그런 효과를 나타내지 못했다.

붕독 주입 후 60분동안 평균 spike수는 $6.74 \pm 2.58/s(n=10)$ 이었으며 이는 활성도의 증가가 기본 활성도(2.23 ± 0.96 spikes/s)이상으로 의미있게 증가 했음을 보여줬다. 행동 관찰의 결과 뒤발의 발등에 피하 붕독 주입은 역시 연장된, 지속성 단면적 동통 반응을 유발했으며, 이는 고양이에서 붕독 유발 연장된 지속성 동통

에 중추신경원의 변화가 관여함을 보여줬다. 피하 붕독 주입에 의한 신경원 활성의 증가는 물론 정맥 주사에 의해 억제 될 수 있었으며 naloxone에 의해 다시 시작 될 수 있었다. lidocain에 의한 좌골신경의 차단은 붕독 유발 신경원의 활성을 완전히 억제했으며, 이는 피하 붕독 주입에 의한 중추신경원의 변화가 말초에도 의존하고 있음을 보여줬다. 비교 연구에서는 붕독 유발 신경원 반응의 지속시간 및 빈도가 피하 formalin 주입에 의한 경우와 비슷했음을 보여줬다. 그러나 두가지 화학 물질이 주입된 부위에 대한 기계적 자극에 대한 WDR 신경원의 반응은 완전히 달랐다. 붕독은 WDR 신경원의 기계적 반응의 의미 있는 증가를 일으켰으나 formalin은 주입부위에 대한 감각 수용체의 감각소실을 일으켰다.

이는 두가지 지속성 동통 모델이 서로다른
기저 기전을 가지고 있음을 보여준다.

NO: 7

TI

의식있는 쥐의 피하 봉독 주입에 의해 유
발된 지속적 동통의 발전에대한 adenosine
triphosphate P2x-purinoceptor의 조정 역
할²⁴⁾

AB

의식있는 쥐의 피하 봉독 주입에 의해 유
발된 지속적 동통의 생성에대한 ATP
(adenosine triphosphate) P2x- purinocep
tor의 조정 역할을 연구하기 위해, 우리는
선택적 P2x receptor 길항제인 pyridoxal
-phosphate-6-azophenyl-2'4'-disulfonic
acid(PPADS)를 이용하여 척수 P2x recep
tor가 자발적 지속적 동통의 진전에 역할
을 하는지를 평가해 보았다.

의식 있는 쥐한 한쪽 뒷발바닥에 봉독 피
하 주입은 주입한 발에 1-2시간동안의 지
속적인 flinching reflex를 특징으로하는 단
면적이고 연장된 지속성 통증을 유발한다.
저용량인 5, 10 μ g의 PPADS로 난포내 전처
치를 한 군에서는 대조군에비해 flinching
reflex가 용량에 비례해 각각 37%, 44% 억
제 되었다. 반면, 고용량인 30 μ g의 PPADS
로 난포내 전처치를 한 군에서는 억제 효
과가 없었다. 상기 결과는 척수 P2x-puri
-noceptor의 활성이 봉독 유발 연장된 지

속적 동통의 유도에 기여함을 말해준다. 그
러나 PPADS같은 ATP P2x-purinoceptor
길항제의 임상적 병리적 동통에대한 진통
효과는 고용량에서의 효과 결여로 사용에
제한되어야 할 것으로 보여진다.

NO: 8

TI

말초 NMDA, non-NMDA 수용체가 고양이
에서 피하 봉독 주입에의해 유발된
wide-dynamic-range 신경원의 지속적 활
성에 관여함¹⁷⁾

AB

지속적인 동통에 있어서 말초 흥분성 아
미노산 수용체의 아형인 NMDA
(N-methyl-D-aspartate)와 non-NMDA의
역할을 연구하기위해 단일 용량의 NMDA
와 non-NMDA 수용체 길항제, AP5
(5-amino-phosphonovaleric acid), CNQX
(6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione),
DNQX(6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione)이
피하 봉독 주입에의한 urethane-chloralose
로 마취된 고양이의 척수 후각 WDR
(wide-dynamic-range) 신경원의 활성 증
가에 미치는 효과를 측정하는 세포외적
single unit recording technique을 사용하
였다. 피부 수용체 부위에 피하 봉독 주입
은 1시간 이상동안 기초 활성 이상으로
WDR 신경원의 단면적 활성증가를 일으켰
다.

봉독 주입 부위에 AP(5)(200microg/100microl) 또는 CNQX(8.3microg/100microl)로 전처치를 한 군은 saline 또는 dimethyl sulfoxide(DMSO)로 전처치를 한 군에 비해 각각 94%, 76%의 신경원 활성화 억제효과를 나타냈다. 같은 용량의 AP(5)로 후처치를 한 군에서도 평균 활성화물의 67%억제 효과를 나타내 전처치 군과 비슷한 결과를 나타냈다. 그러나 같은 용량의 CNQX 처치군과 더 많은 용량(100microg/100microl)의 DNQX 처치군은 피하 봉독 주입으로 유발된 신경원 활성화에 대한 억제 효과가 없었다.

대조 실험에서는 봉독 주입 부위와 같은 위치의 반대쪽 발바닥에 같은 용량의 AP(5) 또는 CNQX로 전처치를 한 군에서 WDR 신경원의 활성화증가에 의미있는 영향은 없었고, 이는 국소 AP(5) 또는 CNQX의 억제 효과는 전신적인 효과에 의한 결과는 아니라는 것을 보여 주었다.

상기 결과는 말초 NMDA 수용체의 활성화는 유도 및 유지에 모두 관여하고, non-NMDA 수용체의 활성화는 단지 유도에만 관여하며 봉독 피하 주입에 의해 유발된 척수 후각 WDR 신경원의 지속적인 활성화에는 관여하지 않는다는 것을 보여주었다.

NO: 9

TI

의식 있는 쥐에 대한 피하 봉독 주입으로 유발된 지속적, 자발적 flinching reflex와

반대측 열감각 과민도의 유도 및 유지에 척수 protein kinase C가 관여함²²⁾

AB

의식 있는 쥐에 대한 피하 봉독 주입으로 유발된 지속적, 자발적 flinching reflex와 반대측 열감각 과민도의 유도 및 유지에 있어서 척수 protein kinase C(PKC)의 역할을 좀더 깊이 연구하기 위해 의식있는 쥐에게 PKC 억제제인 chelerythrine chloride (CH)를 난포내 처치했을 때의 효과를 측정해 보았다.

0.01, 0.1, 1 nmol의 세가지 용량의 CH로 난포내 전처치를 한 군에서는 saline으로 전처치를 한 군에 비해 용량에 의존해 각각 39%, 48%, 59%의 비율로 flinching reflex에 대한 억제 효과를 나타냈다.

1 nmol의 최고 용량으로 난포내 후처치를 한 군에서는 대조군에 비해 42%의 flinching reflex 억제 효과를 나타냈다.

더욱이, 0.01, 0.1, 1 nmol 세가지 용량의 CH로 전처치를 한 군에서는 saline으로 전처치를 한 군에 비해 반대측 열감각과민도에 대한 각각 12%, 22%, 48%의 억제 효과를 나타냈다. 최고 용량인 1 nmol로 후처치를 한 군에서는 반대측의 열감각과민도에 35%의 억제 효과를 나타냈다. 이상의 결과는 척수의 PKC 활성이 말초 의존적 지속적 자발통과 증추의 민감도에 의존하는 반대측 열감각과민도의 유도 및 유지에 관여함을 보여줬다.

3. 검색엔진을 통한 Internet 검색

검색어 bee venom(bee venom therapy, apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting therapy)과 pain(analgesia)으로 Yahoo, Altavista, Lycos, Google, Directhit, ICQ, Excite, First Search, Northern, Light Hotbot, Magellan, GO TO 등 검색엔진을 검색하였다.

그 결과 Yahoo에서 23종, Lycos와 Google에서 각각 20종, Altavista에서 15종, ICQ에서 13종, Directhit에서 11종의 site를 찾을 수 있었으며, Excite, First Search, Northern, Light Hotbot, Magellan, GO TO 등의 검색엔진에서는 관련 site를 찾을 수 없었다. 검색 내용은 蜂毒에 대한 소개, 蜂毒 관련 제품, 환자의 경험담 등이 대부분이었으며 관절염(류마티스, 골관절염)에 의한 통증에 대한 것들이 대부분이었다.

또한 American Apitherapy Society의 website에서 Frantisek Kuthan은 Virapin이라는 蜂毒제품(mesocaine 1ml당 apitoxin 2mg)을 2개월간 284명의 류마티스 질환 환자에게 intradermal, intraarticular로 0.05ml에서 1.0ml까지 처치하고, hydrocortisoneacetate (HCA)로 처치한 군과 비교한 결과, 거의 모든 환자에서 질병의 경과가 안정되었고, 관절과 연부조직 통증, 류마티스 결절, 관절과 활액낭의 삼출물이 감소하였으며 intradermal이 intraarticular보다 효과가 좋고 부작용도 적었다고 보고하였다.

또 HCA와 蜂毒을 복합 사용하면 단독으로 사용했을 때보다 4배가량 높은 효과가 있었다고 보고하였다. Cherbuliez는 현재까지의 蜂毒관련 문헌 고찰을 통해 蜂毒은 중국, 한국, 루마니아, 불가리아, 러시아, 미국 등 12개국 이상에서 연구가 진행중이고, 그 적응증은 관절염, 수근관 증후군, 관절과 결합조직의 장애 등 통증을 유발 할 수 있는 질병들이며 아울러 다발성 경화증, 천식 등에도 이용할 수 있다고 보고하였다.

考 察

1. 국내 논문

1) 연구 형태 분석

국내 蜂毒 관련 33편의 논문 중 蜂毒과 통증 관련 논문은 총 13편이었으며, 이 중 임상논문은 4편, 실험논문은 9편 이었다. 임상논문은 추간판 탈출증 2편, 염좌 1편, 슬관절염 1편이었으며, 실험 논문은 蜂毒의 효과 검증이 5편, 蜂毒의 진통 기전에 관한 논문이 4편 이었다.

2) 게재지 분석

13편의 蜂毒과 통증관련 논문 중 대한 침구학회지에 게재된 논문이 4편으로 가장 많았으며, 대한 한의학회지 3편, 경희 한의대 논문집 1편, 동의병리 학회지 1편, 대한 스포츠 한의학회지 1편 순이었으며, 미게재된 박사 학위 논문이 3편 이었다.

3) 결과 분석

4편의 임상 논문 중 추간판 탈출증에 대한 2편의 논문 결과로 보아 蜂毒 藥針이 요추 MRI上 추간판 탈출을 진단받은 경우에 진통효과가 있음을 알 수 있었고, 또 protrusion이나 extrusion에 오히려 효과가 좋았던 것을 알 수 있었으며, 염좌와 슬관 절염에 대한 각각의 논문 결과로 보아 아 급성의 슬관절염에 진통 효과가 뛰어나며, 5-20회의 蜂毒 약침 시술이 염좌 후유증의 치료에 도움이 되는 것을 알 수 있었다.

9편의 실험 논문 중 진통 효과에 대한 5편의 논문 고찰 결과 통증 또는 염증을 유발시키는 물질로는 초산, carrageenin, adjuvant, LPS 등이 이용되었고, 대조군으로는 aspirin 투여군, 방풍수침군, saline수침군 등을 이용하였으며, 그 결과 진통효과가 다른 대조군에 비해 유의성 있게 효과가 있음이 증명되었다. 진통 기전에 관한 4편의 논문에서는 통증의 지표로 Jaw opening reflex(JOR), Writhing reflex, 면역조직염색법에 의한 c-fos 변화 등이 이용되었으며, 진통 기전 중 척수 level에 관한 것이었다.

2. PubMed 검색 논문

bee venom(bee venom therapy, apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting therapy) 과 pain(analgesia)으로 검색한 결과 25편의 논문이 검색되었으나 본 논문과 무관한 경우, 국내에서 구할 수 없는 경우 등을 제

외하고 논문의 결과는 9편의 대해서만 고찰할 수 있었다.

1) 게재지 분석

총 18종의 journal에서 검색되었으며, Pain誌가 5편으로 가장 많았으며, Neurosci Lett.와 Br J Pharmacol. 이 각각 2편으로 그 다음이었으며, Eur J Pain, Brain Res, Neuroscience, Nature, Chung Kuo Chung Hsi I Chieh H Tsa Chih, Toxicol 外 9종의 journal에서 각각 1편씩 다루고 있었다.

2) 연구 형태 분석

Full text나 초록을 구할 수 있었던 9편의 논문 모두 실험 논문이었으며 이중 8편은 蜂毒을 동통 유발 물질로 이용했으며, 1편에서만 蜂毒의 진통효과에 대한 것이었다.

3) 결과 분석

蜂毒을 통증 유발 물질로 이용한 8편의 실험 논문에서는 蜂毒이 일으키는 통증에 c-Fos protein, ATP P2-purinoceptor, NMDA, non-NMDA, Protein kinase C 등이 관여함을 밝혀냈고, 蜂毒의 진통효과에 대한 1편의 논문에서는 蜂毒 펩타이드는 蜂毒 자체보다 더 뛰어난 효과를 보였고 아나필락시스 유발성은 蜂毒 자체보다 蜂毒 펩타이드가 명백히 더 낮았다고 보고하고 있었다.

3. 검색엔진을 통한 Internet 검색

1) 검색 엔진별 분포

Yahoo에서 23종, Lycos와 Google에서 각각 20종, Altavista에서 15종, ICQ에서 13종, Directhit에서 11종의 site를 찾을 수 있었으며, Excite, First Search, Northern, Light Hotbot, Magellan, GO TO 등의 검색엔진에서는 관련 site를 찾을 수 없었다.

2) 검색 내용 분석

각 검색 엔진에서 중복된 것, 무관한 것을 제외 하고 총 15종이 검색 되었으며 관절염에 의한 통증에 대한 蜂毒 치료 소개가 11종, 제품 광고 1종, 환자들의 경험담이 1종이었으며 류마토이드 질환 환자를 대상으로 Virapin이라는 봉독 제품을 사용해 유의한 효과를 얻었다는 임상보고 1종과 봉독의 적응증으로 관절염, 수근관 증후군, 관절과 결합조직의 장애 등 통증을 유발할 수 있는 질환을 소개하고 있는 문헌 고찰 1종도 있었다.

이상으로 국내외 연구 현황을 살펴 보았다. 국내, 국외 모두 임상 논문보다는 실험 논문이 더 많았으며, 국내와 국외 蜂毒과 통증에 대한 연구 방향에 있어서는 진통 목적으로 蜂毒을 이용하는 국내의 연구 동향과 통증 유발 물질로서 蜂毒을 이용하는 국외의 연구 동향 사이에 많은 차이를 나타냈다. 그러나 검색엔진을 통한 Internet 검색으로 국외에서도 蜂毒이 통증관련 질환에 대중적으로 사용되고 있음을 알 수 있었다.

蜂毒藥鍼은 앞서도 언급했듯이 침자극과 蜂毒성분이라는 화학적 자극의 복합 효과를 응용한 치료법이므로 蜂毒의 성분을 이용해 침진통 기전의 각 요소에 어떠한 변화가 유발되는 지에 대한 실험적 연구가 더 필요할 것으로 보이며, 이를 바탕으로 현재까지 발표된 임상 논문에서 다른 질병 영역 이외의 각종 통증 유발 질환에 대한 많은 임상 연구가 필요하리라 사료된다.

結 論

통증 관련 蜂毒 연구에 대한 國內 및 PubMed, Internet검색에서 얻은 자료를 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내 蜂毒과 통증 관련 논문은 총 13편이었으며, 대한 침구학회지에 게재된 논문이 4편으로 가장 많았고, 대한 한의학회지 3편, 경희 한의대 논문집 1편, 동의 병리학회지 1편, 대한 스포츠 한의학회지 1편 순이었으며, 미게재된 학위 논문이 3편이었다. 이 중 임상논문은 4편, 실험논문은 9편이었다.

2. 국내 임상 논문 고찰 결과 蜂毒藥鍼은 추간관 탈출증, 아급성의 슬관절염, 염좌 후유증의 치료에 효과가 있음을 알 수 있었고, 국내 실험 논문 고찰 결과 진통효과 검증에 관한 논문 5편, 진통 기전에 관한 논문이 4편이었다.

3. PubMed로 검색한 결과 총 18종의 journal에서 검색되었으며, Pain지가 5편으로 가장 많았고, Neurosci Lett.와 Br J Pharmacol. 이 각각 2편으로 그 다음이었으며, Eur J Pain, Brain Res, Neuroscience, Nature, Chung Kuo Chung Hsi I Chieh H Tsa Chih, Toxicol 외 9종의 journal에서 각각 1편씩 다루고 있었다.

4. PubMed로 검색한 결과 실험 논문만 9편이었고 이중 8편은 蜂毒을 동통 유발 물질로 이용했으며, 1편만 蜂毒의 진통효과에 관한 것으로 蜂毒자체와 蜂毒이 펩타이드의 차이를 비교하였다.

5. 검색엔진을 통한 Internet 검색 결과 총 15종이 검색 되었으며 관절염에 의한 통증에 대한 蜂毒 치료 소개가 11종, 제품 광고 1종, 환자들의 경험담이 1종이었으며 류마티드 질환 환자를 대상으로 한 임상보고 1종, 蜂毒의 적응증으로 통증을 유발 할 수 있는 질환을 소개한 문헌 고찰 1종이 있었다. 이로써 蜂毒이 관절염에 의한 통증에 대중적으로 사용 되고 있음을 알 수 있었다.

이상의 결과로 보아 蜂毒의 성분을 이용해 침진통 기전의 각 요소에 어떠한 변화가 유발되는 지에 대한 실험적 연구가 더 필요할 것으로 보이며, 이를 바탕으로 현재 까지 발표된 임상 논문에서 다른 질병 영

역 이외의 각종 통증 유발 질환에 대한 많은 임상 연구가 필요하리라 사료된다.

參考文獻

1. 김문호: 봉독요법과 봉침요법, 한국교육 기획, pp95-103, 1992.
2. 성명훈, 민양기: 실용 의학 논문의 작성과 발표, 중앙문화사, pp51-57, 1997.
3. 고흥균: 봉침독요법이 항염, 진통 및 해열에 미치는 효능에 관한 실험적 연구, 대한한의학회지 13(1):283-292, 1992.
4. 권기록, 고흥균: 봉독약침요법의 항염, 진통작용에 미치는 효능에 관한 실험적 연구, 대한침구학회지 15(2):97-103, 1998.
5. 권기록, 고흥균: 염좌 후유증에 대한 봉독요법의 임상 응용, 대한스포츠한의학회지 1(1):154-163, 1999.
6. 김이화, 노식, 이재동, 민병일: 흰쥐에서 합곡혈 봉독약침자극에 의한 개구반사의 반응, 대한한의학회지 16(1): 106-115, 1999.
7. 박형규, 하지용, 안규석: 봉독(Apitoxin)이 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향, 동의병리학회지 8:17-98, 1993.
8. 이병철: Extrusion type의 요추 추간판 탈출증 환자의 봉독요법을 병행한 한의학적 치료의 임상보고, 대한침구학회지 16(2):285-293, 1999.
9. 이승덕, 김갑성: 우슬 및 봉독약침이 생

- 취의 LPS유발관절염의 세포성면역반응에 미치는 영향, 대한침구학회지 16(3): 287-316, 1999.
10. 이재동, 김지훈: 슬관절염에 대한 봉독약침의 임상적 고찰, 대한침구학회지 16(3):25-38, 1999.
 11. 이재동, 김지훈: 요추간판탈출증 환자 22례에 대한 봉독약침 치료의 요통평가지수를 이용한 임상보고, 대한한의학회지 20(2):200-207, 1999.
 12. 이종석, 권기록, 고희균: 중완 및 족삼리의 봉독요법이 진통효과에 미치는 영향, 경희한의대 논문집 15:483-495, 1992.
 13. 임윤경: 족삼리 봉독약침자극이 Formalin-induced Pain Behavior 및 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화에 미치는 영향, 경희대학교 한의과대학 박사학위논문, 2000.
 14. 정선희: 봉독약침이 Writhing reflex 및 척수내 통증관련 신경세포의 활성화에 미치는 영향, 경희대학교 한의과대학 박사학위논문, 2000.
 15. 조광호: Jaw Opening Reflex 및 RT-PCR을 이용한 봉독의 진통효과, 경희대학교 한의과대학 석사학위논문, 2000.
 16. Chen CY, Chen WX, Sun X: Comparison of anti-inflammatory, analgesic activities, anaphylactogenicity and acute toxicity between bee venom and its peptides, Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih. 13 (4):226-227, 1993.
 17. Chen J, Li H, Luo C, Li Z, Zheng J: Involvement of peripheral NMDA and non-NMDA receptors in development of persistent firing of spinal wide-dynamic-range neurons induced by subcutaneous bee venom injection in the cat, Brain Res. 844(1-2): 98-105, 1999.
 18. Chen J, Luo C, Li HL: The contribution of spinal neuronal changes to development of prolonged, tonic nociceptive responses of the cat induced by subcutaneous bee venom injection, Eur J Pain 2(4):359-376, 1998.
 19. Chen J, Luo C, Li Z.: Primary hyperalgesia to mechanical and heat stimuli following subcutaneous bee venom injection into the plantar surface of hindpaw in the conscious rat: a comparative study with the formalin test, Pain 83(1):67-76, 1999.
 20. Koyama N: Computer-assisted infrared thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin, Pain 84(2-3):133-139, 2000.
 21. Lariviere WR, Melzack R: The bee venom test: a new tonic-pain test,

- Pain 66(2-3):271-277, 1996.
22. Li K, Zheng J, Chen J: Involvement of spinal protein kinase C in induction and maintenance of both persistent spontaneous flinching reflex and contralateral heat hyperalgesia induced by subcutaneous bee venom in the conscious rat, *Neurosci Lett.* 285(2):103-106, 2000.
 23. Luo C, Chen J, et al: Spatial and temporal expression of c-Fos protein in the spinal cord of anesthetized rat induced by subcutaneous bee venom injection, *Brain Res.* 806(2):175-185, 1998.
 24. Zheng JH, Chen J: Modulatory roles of the adenosine triphosphate P2x-purinoceptor in generation of the persistent nociception induced by subcutaneous bee venom injection in the conscious rat, *Neurosci Lett.* 278(1-2):41-44, 2000.